Aus der IV. Med. Universitätsklinik des Robert-Koch-Krankenhauses, Berlin
Leiter: Prof. Dr. Dennig

Die Abhängigkeit der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit von der Thixotropie des Blutplasmas

---

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des medizinischen Doktorgrades
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von
HANS OTTO KORN
aus Drossen, Neumark

Tag der Promotion: 5. März 1940

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

M 476

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. L. Kreuz
Referent: Prof. Dr. Dennig
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern gewidmet

Das Problem der Blutsenkung.

Entnimmt man der Vene eines Patienten im nüchternen Zustande etwas Blut und verhindert durch Zusatz von Natriumcitrat die Fibrinbildung und füllt man dieses Blut in ein senkrecht stehendes Röhrchen, so setzen sich die roten Blutkörperchen allmählich zu Boden, und über ihrer langsam sich verdichtenden Säule bildet sich eine scharf abgegrenzte Schicht klaren Plasmas. Die Sedimentation der Erythrocyten vollzieht sich nicht in gleichmäßiger Geschwindigkeit, sondern man beobachtet im Verlaufe der Sedimentation zunächst eine Verzögerung der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten, dann eine Beschleunigung und schließlich einen asymptotischen Verlauf. Bringt man die Höhe der in gleichmäßigen Intervallen abgelesenen Plasmasäule zur graphischen Darstellung, so ergibt sich stets eine S-förmige Kurve. Die Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten war bisher theoretisch wenig geklärt.

Es war zunächst die Frage zu klären, ob dieses Phänomen an Eigenschaften der Erythrocyten oder Eigenschaften oder Veränderungen des Blutplasmas geknüpft ist. Die bisher am besten begründete Theorie der Blutsenkung, die das Senkungsphänomen aus dem Phasengrenzpotential (ζ-Potential) der roten Blutkörperchen erklärte, ist durch eine Reihe unserer Arbeiten sehr in Frage gestellt worden. Bei allen direkten Messungen der φ-Potentiale der Erythrocyten ließ sich nämlich eine gesetzmäßige Beziehung zur Senkungsgeschwindigkeit nicht feststellen.

H. Meyer gelangte durch Austauschversuche zu der wichtigen Feststellung, daß der positive Effekt der Senkungsbeschleunigung allein auf Eigenschaften des Plasmas beruht. Es wurden die Erythrocyten und Plasmen verschieden schnell senkender Blute gleicher Blutgruppen systematisch vertauscht, wobei sich ergab, daß schnell sedimentierende Blutkörperchen im Plasma eines langsam sedimentierenden Blutes immer langsam senken. Langsam „senkende" Blutkörperchen senken in „schnellsenkendem" Plasma in der Regel schnell. Die prin-

zipielle Bedeutung dieser Beobachtung wurde durch die Ergebnisse der Versuche von H. M. Guo noch erweitert. H. M. Guo ließ abwechselnd Erythrocyten und ein homodisperses Quarzpulver im Plasma sedimentieren. Die erhaltenen Sedimentationskurven der Erythrocyten und des Quarzpulvers ließen sich stets der Form nach reproduzieren, ein erneuter Beweis, daß die Form der Kurven durch Eigenschaften des Plasmas bestimmt wird.

Bei weiteren Versuchen mußte H. Meyer auch direkte Messungen der Viskositäten der Plasmen verschieden schnell senkender Blute vornehmen und kam zufällig beim Vergleich der Viskositäten mit den jeweiligen Senkungsgeschwindigkeiten zu dem auffallenden und auch schon in der Literatur bekannten Ergebnis, daß sehr häufig die Plasmen schneller senkenden Blutes die größere Viskosität hatten.

Zur Klärung dieser paradoxen Erscheinung zieht nun H. Meyer die in der Kolloidchemie als Thixotropie bekannte Eigenschaft bestimmter Gele heran. Unter Thixotropie wird folgende Erscheinung verstanden: Gewisse Gele haben die Eigenschaft, sich durch mechanische Beanspruchung (Rühren, Schütteln) zu Solen verflüssigen zu lassen. In der Ruhe gehen diese Sole wieder mit mehr oder weniger großer Geschwindigkeit in den Gelzustand zurück. Schüttelt man erneut, so geht das System wieder in den Solzustand über, um in der Ruhe wieder langsam zu erstarren. Dieser Vorgang läßt sich beliebig oft wiederholen. Die Erstarrungszeit der thixotropen Systeme ist u. a. eine Funktion des Elektrolytgehaltes. Die Systeme mit dem größten Elektrolytgehalt erstarren am schnellsten. Die Festigkeit des erstarrten Gels ist abhängig von den Eigenschaften der gelbildenden Substanz, der Teilchengröße und von deren Konzentration. Mit steigender Temperatur nimmt die Erstarrungszeit ab. H. Meyer hat erstmalig von der Thixotropie des Blutplasmas berichtet und diese Erscheinung zur Klärung des Senkungsphänomens der Blutkörperchen herangezogen. H. M. Guo konnte nachweisen, daß homodisperses Quarzpulver in einem Eisenoxydsol um so schneller sedimentiert, je thixotroper dieses Sol ist.

Die Thixotropie des Blutplasmas.

Beobachtet man mit dem Mikroskop die Sedimentation einer sehr stark verdünnten Blutkörperchen-Suspension in Plasma (1 Tropfen Blut auf 20 cm Plasma) in einer längeren, flachen, senkrecht aufgestellten Glaskammer, so sieht man nach dem Aufhören der ersten turbulenten Störungen, die durch das Einfüllen entstanden sind, zunächst eine gleichmäßige, ziemlich schnelle Sedimentation der vereinzelt im Plasma befindlichen Erythrocyten. Die Fallgeschwindigkeit der Blutkörperchen nimmt dann aber mehr und mehr ab, und nach einer gewissen Zeit schweben alle Blutkörperchen unbeweglich im Plasma. Das Plasma ist thixotrop erstarrt, d. h. vom Sol- in den Gel-Zustand übergegangen. Die Erythrocyten, die mit ihrem geringen Gewicht das Plasma wenig beanspruchen, können nicht weiter sedimentieren, sie schweben unbeweglich im Plasma. Schüttelt man nun die Kammer oder läßt eine Luftblase durch das Kammerinnere wandern, d. h. beansprucht man das Plasma stärker, so geht es wieder in den Solzustand über, und die Blutkörperchen sedimentieren von neuem. Dieser Versuch läßt sich mit demselben Ergebnis beliebig wiederholen. Auf diese thixotropen Eigenschaften des Blutplasmas hat H. Meyer eine neue Theorie der Blutsenkung aufgebaut, die hier zusammenfassend wiedergegeben werden soll.

Die Thixotropie-Theorie der Blutsenkung.

Bei der Sedimentation gerinnungsfrei gemachten Blutes wird gleichzeitig mit dem Herabfallen der Blutkörperchen das Plasma verdrängt und nach oben bewegt. Es muß also die Relativgeschwindigkeit der sich senkenden Erythrocyten in jedem Falle größer sein, als die beobachtete absolute Senkungsgeschwindigkeit. Mit zunehmender Sedimentation verdichten sich die fallenden Erythrocyten immer mehr und mehr und selbst bei konstanter Relativgeschwindigkeit der Blutkörperchen gegenüber dem Plasma muß die Absolutgeschwindigkeit der Sedimentation langsam abnehmen. Das erwähnte Charakteristikum der Blutsenkung, daß bei der Sedimention eine plötzliche Senkungsbeschleunigung eintritt, läßt darum auf eine „Konglomeration" der Erythrocyten schließen. Durch den allmählichen Zusammenschluß mehrerer fallender Blutkörperchen zu einem Konglomerat findet eine Vergrößerung der sich senkenden Partikelchen statt, die nach dem Stokes'schen Gesetz schneller fallen und zu der erwähnten Senkungsbeschleunigung führen. Von der Schnelligkeit dieser Konglomeration ist das Einsetzen der Senkungsbeschleunigung abhängig.

Da die Erythrocyten alle niemals gleich groß sind und auch das Gewicht der Blutkörperchen verschieden groß ist, so werden die Erythrocyten mit verschieden großer Geschwindigkeit in regelloser Verteilung sedimentieren. Im Verlaufe dieser Sedimentation werden aber auch Erythrocyten, welche ungefähr die gleiche Fallgeschwindigkeit haben, in mehr oder weniger großer Anzahl für einige Zeit beieinander gleichmäßig fallen. Hierbei kann nun in einem thixotropen System eine Konglomeration dieser gleichmäßig senkenden Blutkörperchen dadurch eintreten, daß die umgebende Flüssigkeit der gleich schnell fallenden Erythrocyten mitgerissen wird, und die eingeschlossene Flüssigkeit Gelegenheit hat, thixotrop zu erstarren. Dadurch werden die Erythrocyten in diesem Konglomerat festgehalten und können sich nicht mehr weiter regellos verteilen. So werden überall in der Suspension solche Konglomerate entstehen, die durch die zwischen ihnen liegende thixotrop erstarrte Flüssigkeit zusammengehalten werden. Allmählich tritt so eine Ordnung unter den regellos schnell oder langsam fallenden Blutkörperchen ein und die gebildeten Konglomerate sedimentieren als nun größere, einheitliche Partikel mit erhöhter Geschwindigkeit. Hiernach müßte die Geschwindigkeit des Konglomerationsvorganges in Beziehung zu der Erstarrungszeit des

thixotropen Systems stehen. In der vorliegenden Untersuchung sollte der Versuch gemacht werden, die Thixotropie-Theorie der Blutsenkung hieran experimentell zu prüfen.

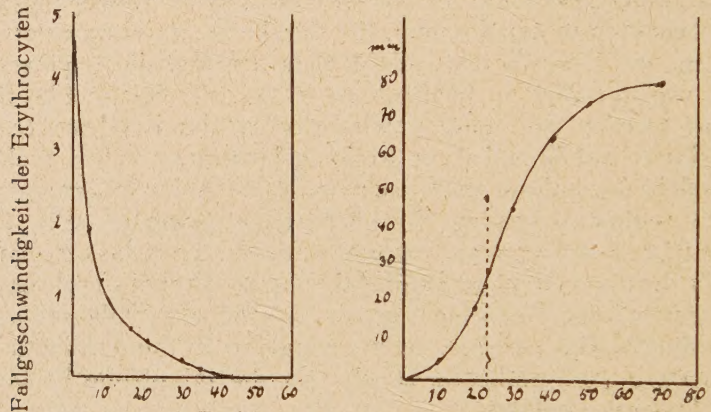
Es wurden in einer Reihe von Versuchen die thixotropen Eigenschaften der Plasmen verschieden schnell senkender Blute mit ihren Senkungsgeschwindigkeiten verglichen. In einer senkrecht aufgestellten Glaskammer, die durch eine Verkleidung gegen Luftströmungen und Temperaturschwankungen geschützt war, wurden die thixotropen Erscheinungen stark verdünnter Blutkörperchensuspensionen im Plasma — 1 Tropfen Blut auf 20 cm Plasma — mit dem Mikroskop bei gleichbleibender Zimmertemperatur beobachtet. Die Geschwindigkeit der fallenden Erythrocyten wurde mikroskopisch in gleichmäßigen Zeitabständen mit der Stoppuhr gemessen und zur graphischen Darstellung gebracht. Die ersten turbulenten Bewegungen der Erythrocyten in der Kammer, die durch das Einfüllen entstanden waren, wurden unberücksichtigt gelassen und die Erythrocyten erst von der Zeit an beobachtet, in der sie gleichmäßig fielen. Dabei wurden die Fallgeschwindigkeiten der Erythrocyten, die am Rande auf Grund ihrer Reibung langsamer fielen, nicht berücksichtigt, und nur die Geschwindigkeiten der in der Kammermitte sedimentierenden Blutkörperchen gewertet. Vor jedem Ansetzen eines neuen Versuches wurde die Glaskammer mit Aqua dest. gereinigt und mit Äther und Alkohol durchschüttelt und getrocknet. Bei allen Versuchen nahm die Fallgeschwindigkeit der Blutkörperchen mehr und mehr ab, bis schließlich die Bewegung ganz aufhörte. Damit war die thixotrope Erstarrung des Plasmas eingetreten.

Vergleich der Thixotropie des Blutplasmas mit der Senkungskurve der Erythrocyten.

Es wurde nun die thixotrope Erstarrungskurve und die Senkungskurve von insgesamt 40 Patienten miteinander verglichen.

In einer Zentrifuge wurde das eben aus der Vene entnommene Blut — durch Zusatz von Natriumcitrat 1 : 100 gerinnungsfrei gemacht, bei hoher Tourenzahl schnell sedimentiert und sofort eine stark verdünnte Blutkörperchen-Suspension zum Thixotropieversuch hergestellt und zur gleichzeitigen Beobachtung mit der Sedimentation der Erythrocyten in der Westergreen Pipetten aufgestellt. Die so erhaltenen Kurven zeigen, daß in der Regel die Erstarrungsgeschwindigkeit des Plasmas

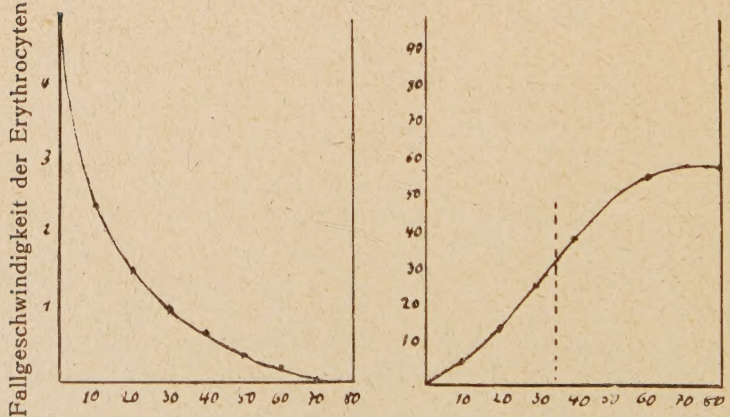
Thixotropiekurve — Abb. 1 — Senkungskurve



Minuten nach Einfüllen d. Lösung (Thyxotrope Erstarrung nach 72 Min.)

Minuten (Wendepunkt bei 35 Min.)

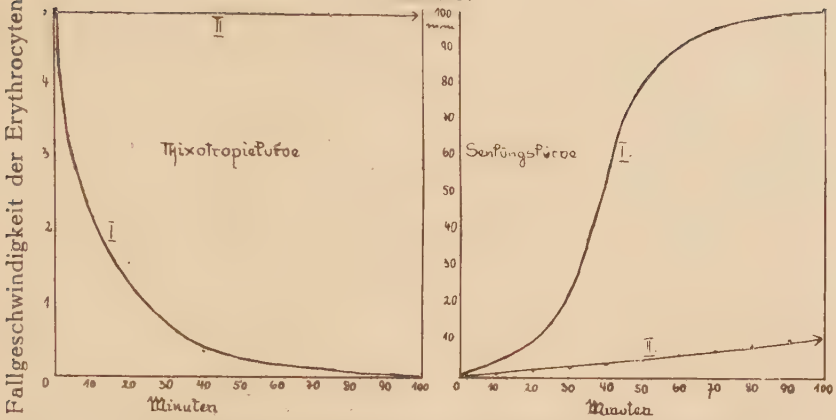
Thixotropie-Kurve — Abb. 2 — Senkungskurve



Minuten nach Einfüllen d. Lösung (Thixotrope Erstarrung nach 44 Min.)

Minuten (Wendepunkt bei 23 Min.)

Abb. 3.



Kurven I: Thixotropische Erstarrung nach 100 Min. Senkungskurve S-form.
Kuren II: Nach Defibrinieren keine Thixotropie. Senkungskure geradlinig.

in Abhängigkeit von einer hohen Senkungsgeschwindigkeit steht. Vergleicht man Thixotropie und Senkungskurve und bezeichnet die Zeit bis zur völligen Erstarrung als t_1, und die Zeit vom 0-Punkt bis zum Wendepunkt der Senkungskurve als t_2, so läßt sich bei den in Tabelle 1 angeführten Zahlen eine gesetzmäßige Beziehung zwischen t_1 und t_2 erkennen. In Abbildung 1 und 2 sind zwei typische Kurven dieser Art aufgezeichnet.

Tabelle 1

Versuch Nr.	t_1 völlige Erstarrung	t_2 Wende-punkt	$\frac{t_1}{t_2}$
1	30	17	1,79
2	40	19	2,01
3	< 80	40	< 2,00
4	100	40	2,50
5	< 60	35	< 1,71
6	70	30	2,33
7	60	35	1,71
8	< 70	35	< 2,00
9	45	21	2,14
10	72	38	1,89
11	40	25	1,60
12	100	45	2,22
13	< 120	60	< 2,00
14	< 70	31	< 2,25
15	110	50	2,20
16	100	47	2,12
17	90	55	1,64
18	70	40	1,75
19	40	20	2,00
20	< 70	30	< 2,33
21	115	55	2,09

Man erkennt, daß t_1 regelmäßig etwa den 2fachen Wert von t_2 hat.

Außer der in der Tabelle angeführten Versuche wurde bei einer Reihe von gleichartigen Versuchen abweichendes Verhalten beobachtet. So kam es öfter vor, daß die Sedimentationsgeschwindigkeit im Thixotropie-Versuch zwar zu Anfang sehr schnell abnahm, aber eine völlige Erstarrung auch nach längerer Versuchsdauer nicht eintrat. In diesen Fällen war in der Regel die Senkungsgeschwindigkeit kleiner, andererseits wurde trotz verhältnismäßig schneller Erstarrung nur eine geringe Senkungsgeschwindigkeit beobachtet. Es scheint, daß diese beiden Möglichkeiten Extremfälle darstellen, bei denen die Werte von t_1 und t_2 nicht mehr sinngemäß sind. Im ersteren Falle ist die Senkung klein, weil die völlige Erstarrung nicht eintritt, im zweiten Falle, weil sie zu schnell eintritt. Jedenfalls lassen die angeführten Versuche erkennen, daß zwischen der thixotropen Erstarrung des Plasmas und der Senkungsgeschwindigkeit ein direkter Zusammenhang im Sinne der oben geschilderten Theorie besteht.

Unsere Untersuchungen erstreckten sich weiter auf die Frage, welche thixotropen Veränderungen mit dem Altern des Plasmas eintreten. Zu diesem Zwecke wurde das thixotrop erstarrte, in den Gelzustand übergegangene Plasma in der Thixotropiekammer durch Schütteln wiederholt verflüssigt, und der Verlauf der jeweils wiederbeginnenden Erstarrung beobachtet. Die so erhaltenen Kurven zeigen, daß mit dem Altern des Plasmas die thixotrope Erstarrungszeit immer mehr und mehr abnimmt, bis das Plasma zuletzt unmittelbar nach dem Durchschütteln sofort thixotrop erstarrt. Vergleichen wir die hierzu parallel angesetzten Blutsenkungskurven, so zeigen auch diese eine Abflachung, die Senkungsgeschwindigkeiten werden kleiner. Durch diese Erkenntnis kann die schon erwähnte eigenartige Beobachtung von H. Meyer, daß oft die Plasmen hochsenkender Blute die größere Viskosität hätten, geklärt werden. Es steht fest, daß die thixotrope Erstarrung hoch senkender Blute meist schneller als die langsam senkender Blute eintritt. Erfolgt also die direkte Messung der Viskosität im Viskosimeter nicht schnell genug, so kann schon eine thixotrope Veränderung des Plasmas eingetreten sein und eine Viskositätserhöhung ergeben.

Zur ursächlichen Klärung, welche Bestandteile im Plasma — Globuline, Fibrinogen, Albumine — die thixotrope Erstar-

rung entscheidend beeinflussen, wurden vergleichende Versuche mit Plasma und Serum ausgeführt, da bekanntlich das Fibrinogen den weitaus stärksten Einfluß auf die Senkungsgeschwindigkeit ausübt. Es wurde ein Teil vom Blute eines Aderlasses zum Thixotropie- und Senkungsversuch aufgesetzt, der andere Teil durch Zusatz von Ca-Oxalat zur Gerinnung gebracht und ein zweimal filtriertes Serum hergestellt. Die abzentrifugierten roten Blutkörperchen wurden dreimal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und in eine stark verdünnte Suspension mit dem Serum gebracht und zum Thixotropieversuch aufgestellt. Die Abbildung 3 zeigt, daß das Plasma normalerweise nach 90 Minuten thixotrop erstarrt. Im Serum wurde aber noch nach 2—3 Stunden die ursprüngliche schnelle Fallgeschwindigkeit der Erythrocyten beobachtet. Die Senkung im Serum ist gegenüber der im Plasma außerordentlich verlangsamt. Bei längerer Beobachtung zeigt sich keinerlei anfängliche Beschleunigung, sondern nur eine langsame Abnahme der Senkungsgeschwindigkeit gemäß der zunehmenden Erythrocytenkonzentration im Sediment. Diese Versuche zeigten also den entscheidenden Einfluß des Fibrinogens auf die Schnelligkeit der thixotropen Erstarrung. Diese Tatsache muß als ein besonders starker Beweis für den Zusammenhang zwischen Thixotropie und Senkung betrachtet werden.

Zusammenfassung.

1. In Bestätigung der „Thixotropie-Theorie" der Blutsenkung wird ein deutlicher Zusammenhang zwischen der thixotropen Erstarrungszeit des Plasmas und dem Verlauf der Senkungskurve festgestellt.

2. Es ergibt sich, daß das Fibrinogen des Plasmas die Gerüstsubstanz des thixotropen Gels darstellt.

Literatur.

Huan-Min Guo: Experimenteller Beitrag zu einer neuen Senkungstheorie. Inaugural-Dissertation Berlin 1936.

Meyer, J.: Untersuchungen über die Ursache der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Inaugural-Dissertation Berlin 1936.

Lebenslauf.

Am 7. Juni 1912 wurde ich, Hans Otto Korn, als Sohn des Postinspektors Wilhelm Piepkorn in Drossen in der Neumark geboren und wurde auf den Namen Johannes Otto Wilhelm getauft. Ich besuchte vier Jahre die Volksschule in Drossen, danach die städt. Mittelschule zu Drossen, die ich mit dem Zeugnis der Mittleren Reife verließ. Nach einer halbjährigen Schulpause wurde ich in die Untersekunda des Realreformgymnasiums in Crossen a/O aufgenommen. Als mein Vater nach Spremberg versetzt wurde, wurde ich als Primaner auf das Realreformgymnasium in Spremberg N.-L. umgeschult und bestand 1932 das Abitur. — Ich wählte das Studium der Medizin. Das 1. Semester studierte ich in Rostock, das 2. bis 5. Semester in Jena, wo ich im Sommer 1934 das Physikum bestand. Die sechs klinischen Semester studierte ich in Berlin und bestand hier das Staatsexamen am 3. Dezember 1937 mit dem Prädikat gut.

Das praktische Jahr absolvierte ich am Krankenhaus in Spremberg und erhielt am 28. Dezember 1938 meine Bestallung als Arzt. Nachdem ich vom 31. Januar 1939 bis 30. April 1939 meine 1. militärische Übung bei der Flak in Liegnitz gedient hatte, war ich vier Monate als Vertreter in Öderan i/Sa, Kottbus, Kolkwitz und Drossen tätig. Seit dem 4. Oktober 1939 bin ich als Hilfskassenarzt in Kyritz bis auf weiteres eingesetzt. Mein Familienname wurde 1937 in Korn geändert.